

空間的作業記憶課題遂行におけるラットの指示性忘却と脳内関連部位の検討

| | |
|--------|---|
| 著者 | 角 正美 |
| 内容記述 | この博士論文は内容の要約のみ公表しています |
| 発行年 | 2013 |
| 学位授与大学 | 筑波大学 (University of Tsukuba) |
| 学位授与年度 | 2013 |
| 報告番号 | 12102甲第6695号 |
| URL | http://hdl.handle.net/2241/00121787 |

論 文 題 目 名

空間的作業記憶課題遂行におけるラットの指示性忘却と脳内関連部位の検討

平成 25 年度

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 感性認知脳科学専攻

200730156 角 正美

“指示性忘却” (directed forgetting) という現象は「覚えることを指示された情報よりも、忘却を指示された情報の記憶が弱くなること」と定義される (MacLeod, 2005)。元来、忘却とは記憶痕跡の衰退、古い情報や新しい情報による干渉、固定の妨害や検索の失敗など受動的な現象であると考えられてきた。これに対し、指示性忘却とは生体が不要とした情報の保持を抑制する、あるいは不要な情報を想起しにくい状態にする、能動的な忘却能力を反映していると考えられている。指示性忘却のパラダイムは、忘却メカニズムの解明のみならず、情報処理における個人特性の特徴を探ることを目的とした研究にも用いられている。今日まで、ヒトやハトを対象とした研究が多く成されてきたが、実験動物として汎用性の高いげっ歯類での検討は極わずかしが行われておらず、また空間記憶に着目した研究では指示性忘却を確認することができていない。本研究は、放射状迷路課題および高架式十字迷路での遅延場所非見本合わせ課題を用いて、空間的作業記憶におけるラットの指示性忘却について検討し、さらにその脳内関連部位を検討することを目的とした。

第 1 章では、ヒトやハトおよびラットにおける指示性忘却研究を概説した。加えて、指示性忘却の生起に関わる脳内関連部位探索の方法を紹介し、最後に本研究の目的を掲げた。

第 2 章では、高架式十字迷路での遅延場所非見本合わせ課題を用い、空間的作業記憶課題においてラットの指示性忘却が起こるか否かを調べた【実験 1】。本手続きでは、白色ボックスと黒色ボックスを想起手がかり (Remember (R)-cue) あるいは忘却手がかり (Forget (F)-cue) として用いた。遅延場所非見本合わせ課題において遅延時間中 R-cue としたボックスで過ごした場合には遅延後にテスト走行を行い (R 試行)、F-cue としたボックスで過ごした場合には見本走行で得た情報を必要としない直線通路への強制走行が行われた (F 試行)。この条件性弁別課題の習得後、F-cue が提示されていたにもかかわらず遅延後にテスト走行が課された (プローブ試行)。その結果、R 試行に比べプローブ試行での成績が低下していた。これより、ラットの空間的作業記憶における指示性忘却の生起が初めて確認されたと考えた。さらに、プローブ試

行を繰り返し経験させることで、指示性忘却が記憶容量の再配分により生じる現象だとする仮説の検証を試みたが、今回の手続きでは記憶容量の再配分仮説を裏付けるに足る結果を得ることはできなかった。

第 3 章では、遅延挿入放射状迷路課題を用いて、実験 1 とは異なる空間的作業記憶課題でも指示性忘却が生起するか否かを調べるとともに、長い遅延時間を持ち、かつ順向性干渉が起きにくい場面においても指示性忘却が生じるかどうかを調べた【実験 2】。手続きは実験 1 と同様、R-cue としたボックスで遅延時間を過ごした場合には課題の試行後半を行い（R 試行）、F-cue としたボックスで過ごした場合には試行前半の情報を必要としない代替課題を行った（F 試行）。1 日 1 試行各 5 回ずつ交互に R 試行と F 試行を行った翌日、F-cue 提示後に試行後半を行うプローブ試行を行った。結果、R 試行と比してプローブ試行の試行後半における課題遂行成績が低下した。この結果が、真にラットの能動的な記憶処理の結果を示しているかを判断するため、能動的な記憶処理以外にも試行後半の課題遂行を阻害する要因を挙げ検討した。まず、試行後半の課題に対する注意や動機づけの低下、手がかり刺激自体による影響、課題遂行に用いる方略の影響などが挙げられたが、これらの問題は実験手続き上で排除可能であった。残る要因として文脈変化による課題遂行阻害が考えられたが、この要因については R 試行の試行後半直前に混乱を引き起こす様な操作を挿入する追加実験を行った。結果、通常の R 試行を行った群と文脈変化を加えた R 試行を行った群の間に成績の差はなく、文脈変化による試行後半への影響はほとんどないことが推察された。すなわち、本実験で得られた結果は手がかり（教示）に基づく選択的な記憶処理が行われた可能性が高いことを示唆している。また、これまでの指示性忘却研究において順向性干渉が起きにくい場面では指示性忘却は生じないと考えられていたが、順向性干渉が生じにくいとされる遅延挿入放射状迷路課題においても指示性忘却が確認できたという今回の結果から、記憶課題によっては指示性忘却の生起において順向性干渉が必要条件でないことが考えられる。

第 4 章では、遅延挿入放射状迷路課題の遅延期間中に R-cue と F-cue それぞれを提示されている間の c-Fos タンパク質の発現を免疫組織化学的に解析することで、指示性忘却の生起に海馬や前頭前野が関わっているのかどうかを検討した。最初期遺伝子 c-fos からコードされる c-Fos タンパク質は、神経活動依存的に一過性の発現を呈するタンパク質であり、中枢神経系の機能的活性部位の解剖学的マッピングに頻用されている。行動による神経活動と c-Fos タンパク質発現のピークには 90-120 分のタイムラグがある。本実験ではこのタイムラグを利用し、遅延挿入放射状迷路課題の試行後半の成績を得た上で、時間的に遡って手がかり提示時の神経活動を可視化しようと試みた。結果、R-cue が提示されていた時に比べ F-cue が提示されていた時には、前頭前野（Cg, PL, IL）と海馬 CA3 領域において c-Fos タンパク質陽性細胞数が少なかった。すなわち、遅延期間中 F-cue が提示されていた場合には、当該部位における神経活動が抑制さ

れていた可能性が考えられる。F-cue 提示により神経活動が抑制されるのか、あるいは R-cue 提示により神経活動が高まるのかについては今のところ明確になっていないが、手がかり提示により当該部位における神経活動の変化が起きることから、前頭前野および海馬が指示性忘却現象の出現に関わる脳部位である可能性が高い。本実験結果は、ヒトやハトを用いた先行研究の結果と一致する点も多く、指示性忘却の神経メカニズムを解明していく上でも興味深い結果であったと言える。

第 5 章では、指示性忘却のメカニズムに迫るため、遅延挿入放射状迷路課題において忘却手がかりの提示タイミングを操作する実験を行った【実験 3, 4】。手がかりに基づく能動的な記憶処理は、主に選択的リハーサルと選択的検索（あるいは検索抑制）の 2 つの理論により説明が行われてきた。選択的リハーサルとは、F-cue が提示された情報のリハーサルが抑制され、一方、R-cue が提示された情報は積極的にリハーサルが行われるとする説である。選択的検索とは、F-cue が提示された情報は検索時に抑制を受け、対して R-cue が提示された情報は検索時に選択的な探索が行われるとする説である。動物実験では、遅延時間のどのタイミングで手がかり提示を行うかによって、手がかりが先行して提示された項目の選択的リハーサルを誘導しているのか、あるいは検索手がかりとして働いているのかを検討する方法がとられている。つまり、遅延の後期に F-cue を提示したときに比べ、初期に提示したときの成績が悪ければリハーサルの抑制によりその後の成績低下が起きたと考え、逆に遅延初期に比して遅延後期に F-cue が提示されたときの成績が悪ければ、手がかりによる検索抑制の効果が顕著に出たと考える。実験 3 では、手がかり提示を遅延期間の前半 60 分に行う（FH）群と後半 60 分に行う（SH）群に分け検討した。結果、FH 群、SH 群ともに指示性忘却が確認され、実験的にメカニズムを明らかにすることはできなかった。しかし、SH 群において指示性忘却が生じたという事実は、少なくとも 60 分間保持していた情報を手がかり提示に基づき適切に処理できたことを示しており、本実験における指示性忘却には選択的リハーサルよりも手がかりに基づく選択的検索が行われるという説明が適していることを示唆している。実験 4 では、遅延時間を 30 分ごと 4 つのピリオドに分け手がかりを提示した。この結果、遅延開始 90-120 分に手がかり提示が行われた（4Q）群においてのみ、R5 とプローブ試行での課題遂行能力にわずかながら差がみられた。この結果は、実験 3 の考察を実験的に補強するものであると考える。

第 6 章では実験 2 から実験 4 および免疫組織化学的検討の結果を総合的に考察した。本研究により、空間的作業記憶課題においてラットの指示性忘却という現象が初めて確認され、かつ順向性干渉が生じにくい課題においても指示性忘却の生起がみとめられた。加えて、遅延挿入放射状迷路を基礎的記憶課題とした場合には、遅延期間中に提示された手がかりに基づいて選択的検索が行われている可能性が示唆された。さらに、ラットの放射状迷路行動における指示性忘却現象には、前頭前野と海馬 CA3 領域が関連脳部位であることが示された。